

1名有风险的患者出现严重冠状病毒感染（COVID-19）病程

COURSE OF SEVERE CORONAVIRUS (COVID-19)
IN A PATIENT AT RISKN.I. Kuznetsov¹, V.V. Vasiliev¹, E.S. Romanova^{1,2}, G.Yu. Startseva^{1,2}¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Clinical Infectious Diseases Hospital Named after S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

© 作者团队, 2020年

这篇文章专门介绍了一名59岁女性严重冠状病毒感染的临床病程特点，她属于伴随病理的危险组。提供了关于COVID-19严重发病机制的数据。高危个体冠状病毒感染不良结果的预后实验室体征被考虑。根据新的冠状病毒感染的治疗方案，描述了患者的管理策略。在门诊阶段对病人的管理进行评估。

风险患者一旦感染新的冠状病毒，病情会迅速恶化，不仅表现为计算机断层显示的严重肺损伤，还表现为急性呼吸窘迫综合征的临床症状。这类患者病情的严重程度是由于明显的病毒侵袭和细胞因子风暴的发展。采用协议推荐的治疗方案治疗危重患者的新冠病毒感染并不总能得到预期的阳性结果。

关键词： COVID-19；严重的病症；预后实验室迹象；治疗方案；不良的体验。

The article is devoted to the peculiarities of the clinical course of severe coronavirus infection in a 59-year-old woman at risk for comorbidities. Data on the pathogenesis of the severe form of COVID-19 are presented. Prognostic laboratory signs of an unfavorable outcome of coronavirus infection in people at risk are considered. The patient management tactics are described in accordance with the protocol for the treatment of new coronavirus infection. The assessment of patient management at the outpatient stage is given.

A new coronavirus infection in at-risk patients can quickly lead to a worsening of the condition, which is manifested by severe lung damage not only according to computed tomography data, but also by the clinical symptom of ARDS. The severity of the condition in this category of patients is due to severe viral aggression, the development of a cytokine storm. The use of the recommended protocol for the treatment of new coronavirus infection in patients at risk does not always give the expected positive result.

Keywords: COVID-19; severe form; prognostic laboratory signs; treatment protocol; negative experience.

绪论

在2019年底和2020年初，世界了解到一种由人类冠状病毒（SARS-CoV-2）变异株引起的新型传染病。该疾病的特点是临床表现多样，完全没有任何有效的病因治疗，死亡率高（0.5%到15%），不仅因为感染本身的严重病程，而且由于伴随的躯体病理学的病程显著恶化[1]。

SARS-CoV-2是一种含有RNA的单链病毒。据信，该病毒是由蝙蝠冠状病毒和未知冠状病毒重组而成[2]。

SARS-CoV-2病毒引起感染的入口是上呼吸道上皮细胞、具有血管紧张素转换酶II型（ACE2）受体的胃、肠上皮细胞，但病毒的主要目标是肺的II型（AT2）肺泡细胞。病毒对这些细胞的破坏会导致不同严重程度的肺炎的发展。SARS-CoV-2病毒可以感染胃、小肠和大肠的上皮细胞，以及其他具有ACE2受体的器官[3]。

在冠状病毒严重广泛性感染发展的发病机制中，非常重视凝血系统紊乱对

微循环床的损害。COVID-19增加死亡可能性的主要致病机制是急性呼吸窘迫综合征。COVID-19的严重程度也是由于血管内皮损伤和血栓形成的增加[4]。COVID-19引起的全身中毒程度与促炎细胞因子，特别是白介素-6 (IL-6) 的释放增加以及细胞因子风暴的发展有关。研究发现，在感染最严重的患者中，IL-6水平较高。此外，已有研究表明IL-6水平与COVID-19患者死亡频率之间的关系[5]。IL-6刺激的C反应蛋白 (CRP) 也是严重冠状病毒感染的生物标志物。一般认为，CRP是肺中该过程活动的主要实验室标记物。结果表明，CRP水平的升高与肺组织损伤的体积成正比[6]。在这类患者中，凝血障碍的出现是一个不利的预后信号。高炎症反应或细胞因子风暴的实验室迹象如下：白细胞减少、严重淋巴细胞减少、血液单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性细胞数量减少、IL-6 (>40 PG/ml) 水平高、CRP水平超过75 mg/L，铁蛋白含量的增加，以及丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、血清中D-二聚体的水平显著升高（比参考值高出4倍以上）[6]。

目前，在处理严重新冠病毒感染患者方面有显著的良好和不良经验。在圣彼得堡，根据卫生委员会在圣彼得堡国家预算卫生保健机构传染病服务组织法部门的基础上发出Clinical Hospital named after S.P. Botkin的命令，该委员会负责分析2020/2021年流感和包括COVID-19在内的其他严重类型SARS的致命后果。本文介绍了一例严重的COVID-19死亡病例。

病例报告

A. 患者，59岁，于2020年4月27日住院到Clinical Hospital named after S.P. Botkin。入院时，她抱怨虚弱，出汗，咳嗽，痰呈褐色，体温低于体温。自2020年4月21

日起，她认为自己生病了，出现虚弱、喉咙痛、身体疼痛、肌肉疼痛、咳嗽等症状。身体的温度为37.4度。同一天，她去看医生了。服用阿比多，格里普弗隆滴鼻。第二天，咳嗽加重，有一种仰卧位缺乏空气的感觉。2天前（2020年04月25日）发现痰呈褐色，开始服用息复欢。从生活史可知，患者患有慢性肾盂肾炎、II期高血压（服用缬沙坦）、2型糖尿病（节食）。接受的手术：2018年半卵巢切除术，阑尾切除术，切除子宫及附件，以治疗肌瘤。

流行病学史：2020年4月17日起工作中接触COVID-19。

经检查，意识清醒，状态中等严重。皮肤颜色正常，没有皮疹，淋巴结没有肿大。小腿肿胀。增加的营养。无发绀，鼻腔呼吸自由。肺部各部门都能听到呼吸困难的声音。在右侧，干性喘息在肺的下部被检测到。呼吸速率为每分钟18次，心率为 S_pO_2 —93%，脉搏为每分钟72次，有节奏，血压为140/80毫米高。心音是静音，收缩期的声音在顶部。舌头湿润，咽喉部有轻微充血。肝脾未触及肿大。无脑膜或局灶性症状。

综合病历资料和检查资料，初步诊断为《急性呼吸道病毒感染》。肺炎？与COVID-19患者接触，可能感染。》伴发疾病：II期高血压。肥胖。2型糖尿病。

病情的严重程度通过NEWS量表进行评估[7]，根据该量表对患者病情的严重程度估计为5分（平均严重程度）。

检查结束后，给予静脉滴注（Sterofundin 5%为500.0 ml + KCl 4% 5.0 ml + MgSO₂25%为5.0 ml）和抗生素治疗（头孢曲松为2.0 g静脉，阿奇霉素为500 mg）。

同日进行胸部CT扫描，示双侧多节段性病毒性肺炎，高可能为COVID-19中度CT型。根据CT结果，按照《新冠病毒感染（COVID-19）的预防、诊断和治疗》开始治疗。第5版本（2020年04月08日）

(俄罗斯联邦卫生部批准)。羟化氯喹于2020年4月28日加入治疗, 剂量为400mg, 一天2次, 从2020年04月29日至2020年05月03日, 剂量为一天/200mg。尽管接受了方案治疗, 患者的病情从2020年4月28日开始继续恶化。呼吸衰竭增加(呼吸短促达每分钟22次, 随着氧的注入, 饱和度下降到<90%)。考虑到这些情况, 该病人于2020年4月3日转到重症监护室。由于缺乏独立呼吸和关键的气体交换指标, 病人被转移到呼吸机。积极的多成分治疗(输液矫正治疗、人工通气、儿茶酚胺支持心脏活动、对症治疗)和致因治疗继续在重症监护室和加强治疗进行。除了羟化氯喹, 还开了洛匹那韦和利托那韦(卡瑞特拉), 每天为500毫克。

在患者住院前两天和随后几天获得的实验室数据显示, 由于严重的病毒过程和细胞因子风暴的发展, COVID-19病程预后不良。因此, 铁蛋白水平为431至1806.5 mcg/L(正常值为15-150 mcg/L), IL-6为60.6至173 PC/ml(正常值为小于10 PC/ml), CRP为482至576 mg/L(正常值为0-5 mg/L), D-二聚体含量为1.85 mcg/L(正常值为0-0.5 mcg/L)。为了抑制病毒的攻击, 患者两次静脉注射400mg的托珠单抗(来自IgG1免疫球蛋白亚类的人IL-6受体的重组人源化单克隆抗体)。双静脉注射该药物没有导致铁蛋白和IL-6指标下降。

尽管进行了强化治疗, 但患者病情逐渐恶化, 在住院第10天(患病第17天), 多器官和心血管功能不全增加的背景下, 患者死亡。

最后的临床诊断

主要诊断: 冠状病毒感染, COVID-19病毒引起的肺炎, 病毒鉴定(PCR+从2020年04月27日), 严重形式。

并发症

第三度呼吸衰竭。急性呼吸窘迫综合征。从2020年05月07日开始进行性急性心血管衰竭。

伴随疾病

冠心病。腹部筋膜室综合征。II期高血压。2型糖尿病, 失代偿。三级肥胖。输卵管切除术、子宫摘除术后情况(2018年)。

详细地给出了病理检查的程序。

一名59岁妇女于2020年5月7日在圣彼得堡国家预算卫生保健机构Clinical Hospital named after S.P. Botkin死亡报告, 2020年5月8日病理解剖。

病理解剖学诊断

主要疾病: 新冠病毒感染COVID-19(PCR病毒学研究: SARS-COV-2+)。双侧总病毒-细菌肺炎(肺炎克雷伯菌、鲍曼无孢杆菌、屎肠球菌、纹状体棒状杆菌的生长)。

并发症

急性肺呼吸窘迫: 急性呼吸衰竭(根据临床资料), 肺透明膜。于2020年4月30日的气管造口术。肺水肿。内脏器官急性静脉充血。脑水肿伴躯干脱位。

伴随疾病

2型糖尿病。大血管病变。III期高血压: 心脏质量370.0 g, 双心室心肌肥厚。动脉硬化性肾硬化。肥胖。

组织学检查结果

气管。粘膜下层水肿和充盈, 上皮部分脱皮。

肺。肺组织空气流通不均匀。完全或几乎完全关闭支气管腔的区域。大多数肺泡中含有大量的蜕皮转化的肺泡细胞(增色核增大)、巨核巨噬细胞、共体和噬铁细胞。嗜酸性粒细胞团块、纤维蛋白、嗜中性白血球密集浸润和局灶性肺泡间壁

融化形成的大面积无气肺泡。红细胞和纤维蛋白凝块。肺泡间隔的毛细血管是全血的，有淤血、淤渣和单一的红色血块。透明膜。

心肌。间质明显水肿，血管满血。血管周围脂肪和纤维组织过度生长。心肌细胞肥大，大部分呈碎片状。

肾脏。肾充血。动脉硬化性肾硬化。蛋白营养不良和卷曲小管上皮坏死。

肝脏。中央静脉明显充盈，周围有小灶性出血。有液泡营养不良征象的肝细胞。

脾脏：小动脉透明变性，明显血满。

脑：血水肿、充血、神经胶质营养不良。

结论。一名59岁妇女，在专业活动领域与COVID-19患者接触，因进行性脑水肿并发展为脱位综合征，于发病第17天和住院第10天死亡，由双侧全肺炎引起的呼吸衰竭引起，其中SARSCoV-2病毒的发生是重要的。新冠病毒感染应视为主要疾病。2型糖尿病，III期高血压和肥胖是不利的背景，并被列为伴随疾病。

结论

新冠病毒感染最严重、死亡率高的情况出现在风险群体中，其中包括患有慢性共病的人群：2型糖尿病、心血管疾病和II-III级肥胖。在这类患者中，炎症反应或细胞因子风暴发展非常迅速，病毒攻击的主要目标是肺部。这种极其严重情况的实验室指标是高水平的IL-6和CRP。从临床病例可以看出，所有这些因素都存在于该患者身上，并影响了疾病的结局。综合诊所医生对病人病情、临床和流行病学数据的低估可能是影响该病结局的一个加重因素。根据《新冠病毒感染（COVID-19）的预防、诊断和治疗》临时指南在门诊期间对患有疑似COVID-19的患者进行检查。第5版本（2020年04月08日），当时有效，脉搏血氧测定没有进行，这会有助于检测早期呼吸衰竭。在门诊阶段所犯的错误的结果是住院太晚（在疾病发生的第8天），延误了适当的治疗。

References

1. Пшеничная Н.Ю., Веселова Е.И., Семенова Д.А., и др. COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 1. — С. 6–13. [Pshenichnaya NYu, Veselova EI, Semenova DA, et al. COVID-19 is a new global threat to humanity. *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* 2020;(1):6-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>.
2. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
3. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Clin Investigation.* 2020;98(Issue 1):219-227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
4. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 2. — № 2. — С. 5–11. [Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology.* 2020;12(2):5-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>.
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение COVID-19. Версия 8 (03.09.2020). [Vremennyye metodicheskiiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye COVID-19. Versiya 8 (03.09.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. Ссылка активна на 15.08.2020.
7. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 [Internet]. Available from: <https://www.replondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). [Vremennyye metodicheskiiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 5 (08.04.2020). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/>. Ссылка активна на 15.08.2020.

For citation: Kuznetsov NI, Vasiliev VV, Romanova ES, Startseva GYu. Course of severe coronavirus (COVID-19) in a patient at risk. *Russian Family Doctor*. 2020;24(3):21-26. <https://doi.org/10.17816/RFD46367>.

作者简介 / *Information about the authors*

Nikolai I. Kuznetsov — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia E-mail: meri-kuz-48@mail.ru.

Elena S. Romanova — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asrom@yandex.ru.

Galina Yu. Startseva — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: star661@rambler.ru.

Valery V. Vasiliev — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia E-mail: vcubed@yandex.ru.